



TITLE:

がん化シグナルの最終ターゲット：  
細胞周期、DNA複製、分化とがん  
遺伝子の接点(生物システムにおけ  
る機能の自己組織過程と自己崩壊  
過程,研究会報告)

AUTHOR(S):

田矢, 洋一

---

CITATION:

田矢, 洋一. がん化シグナルの最終ターゲット: 細胞周期、DNA複製、分化とがん遺伝子の接点(生物システムにおける機能の自己組織過程と自己崩壊過程,研究会報告). 物性研究 1993, 60(1): 32-35

ISSUE DATE:

1993-04-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/95092>

RIGHT:

がん化シグナルの最終ターゲット：細胞周期、DNA複製、分化とがん遺伝子の接点

田矢洋一

国立がんセンター研究所

まずはじめに、がんは遺伝子の変異により引き起こされることを説明され、次に、これらの遺伝子産物が出すがん化のシグナルの最終的なターゲットは、G1サイクリンであると予想し、その根拠を示された。そして、そのG1サイクリンによって制御されるタンパク質の一つであるRBタンパクについて解説された。

1980年以前には、がんの原因はわからなかったのだが、この10年の間に徐々にその原因が明らかになってきた。多くのがん遺伝子やがん抑制遺伝子が解明され、それらのターゲットとなる、タンパク質、およびDNA塩基配列が明らかにされてきている。

がんを引き起こす原因となる遺伝子は、上記のように2つのグループがある。1つは、がん遺伝子と呼ばれるもので、化学的な原因や、X線、ウイルスによって原がん遺伝子が傷つけられてがん遺伝子となり、その遺伝子産物が過剰に発現されたり、あるいは、活性が異常に高くなることによって、細胞のがん化を引き起こす。もう一方は、がん抑制遺伝子と呼ばれるもので、原がん遺伝子と同様な理由でDNAが損傷することによって、逆にその遺伝子が失活してしまうために、細胞のがん化を引き起こす。この点で、原がん遺伝子とは異なっている。これらは、それぞれ50種位存在すると考えられるが抑制遺伝子に属するものは、現在のところクローニングされたものは6種類程度しかない。しかし、これらの遺伝子のがんを引き起こすために存在するのではなく、通常は細胞の増殖制御、あるいは、発生や分化にかかわっている遺伝子である。

これらのがんを引き起こす遺伝子は、コードしているタンパク質の機能によっていくつかのグループに分けられる。一つは、Rasのグループに入るものである。このグループのがん遺伝子は、細胞膜の内側に脂質を介して結合している。通常はGTPase活性を持つが、がん化すると、その活性が下がり、GTPが結合したままになる。二つめは、SrcやErbBなどのチロシンキナーゼ活性を持ったグループである。ErbBは細胞膜に存在し、膜の外側は受容体になっている。通常は細胞外のリガンドと結合することによって、キナーゼ活性が上がるのだが、がん化すると常にキナーゼ活性が高い状態となる。三つめは、核内に存在する転写因子のグループである。この仲間のFos、Junはロイシンジッパーを介して複合体を形成して、エンハンサーに結合する。がん抑制遺伝子であるRBも核内に存在する。その他に、細胞外に存在する増殖因子のグループ（Sisなど）や、細胞質内にあるセリン、スレオニンキナーゼ活性を持つグル

ープ (Raf、Mosなど) らが知られている。

これらのがんを引き起こす原因となる遺伝子は、通常は生体内での種々の情報伝達の役目を担っているが、上の例のように遺伝子にある変化が起こると異常なシグナルを出してしまう。それによって最終的には細胞ががん化してしまう。このシグナルによって、細胞内にどのような変化が起こって、がん化が引き起こされるのかはわかっていない。しかし、現在知られている事実から、それらのシグナルの最終的なターゲットは、細胞周期の制御に関与するG1サイクリンだと考えられる。以下にこのことを示す証拠を挙げる。

一般的な真核細胞の細胞周期は図1のように4期 (G1(G0を含む)、S、G2、M) に分けられる。細胞が増殖していくさいに重要な段階は、DNA複製と分裂、つまり、S期に入ることとM期に入ることである。S期の直前のG1期に複製を起こすかどうかを調節している因子こそが、G1サイクリンではないかと考えられる。

はじめ、サイクリンは、cdc2とともに、M期への移行を促す因子、MPFを形成しているところを発見された。そして、この複合体が他のタンパク質をリン酸化することにより、M期へ移行するという事実が明らかになった。現在までに知られている細胞増殖に関与しているサイクリンには、S～G2期で働くサイクリンA、G2/Mで働くサイクリンB、G1/Sで働くG1サイクリンと総称されるサイクリンC、D、Eらがある。これらは全て、cdc2/cdk2ファミリーのタンパク質リン酸化酵素と複合体を形成して、細胞周期を制御すると考えられている (図1)。

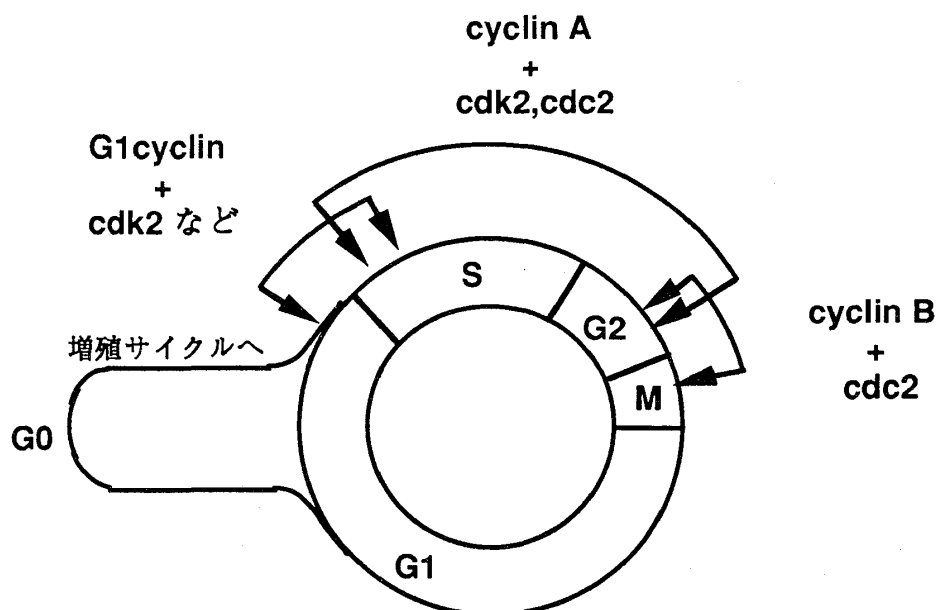


図1 細胞周期、およびサイクリンとcdc2/cdk2familyの活性化の時期

- |        |              |
|--------|--------------|
| S期     | DNAの複製が行なわれる |
| G1,G2期 | 間期           |
| M期     | 細胞が分裂する      |
| G0期    | 休止状態         |

以上のように、細胞周期の重要な時期に働くサイクリンが、がん化の最終ターゲットになっているとすれば、サイクリン自身の変異を起こして、細胞をがん化させることもできると考えられる。そのような例は、副腎のがんや乳がんの一部にみられ、そこでは、サイクリンDが過剰発現することが原因となっている。また、B型肝炎ウイルスがサイクリンAと融合タンパクを作ることによってサイクリンAが安定になり、がん化を引き起こすこともある。

G1サイクリンは、cdc2/cdk2ファミリーのタンパク質リン酸化酵素と複合体をG1/S期に形成し、他のタンパク質をリン酸化することによって、細胞をS期に進めるが、その重要なターゲットはRBタンパクであると考えられる。RBタンパクは、最初、網膜のがんで発見されたが、現在ではRBが失活することにより、多くのがんが引き起こされることが知られている。また、アデノウイルスが、このRBタンパク、およびp53とよばれるがん抑制遺伝子のタンパク質を失活させることにより、細胞のがん化を引き起こすことも知られている。このウイルスが持つ遺伝子であるE1AとE1Bが、それぞれ、RB、p53に結合し、その結果RB、p53は失活してしまう。そうすると、細胞は増殖能を抑えられなくなり、がん化が起こる。パピローマウイルスやSV40でも同様なタンパク質が報告されている。

最近、RBタンパクが、転写因子であるE2Fと結合することがわかった。E2Fは、DNAポリメラーゼ $\alpha$ やチミジンキナーゼなどのDNA複製に必要なタンパク質のエンハンサーに結合することによって、転写を促進する。E2Fの結合配列は、c-mycやN-myc（原がん遺伝子）のエンハンサーにも存在する。このようなE2Fに、RBが結合すると、E2Fの活性を抑えられてしまい、DNA複製などの細胞増殖に必要なタンパク質の転写が起これなくなる。そして、特異的なリン酸化酵素によって、RBがリン酸化されるとE2Fから離れるため、E2Fは活性化され、転写を促し、細胞は増殖すると考えられる。この、RBタンパクのリン酸化にかかわる酵素こそ、G1サイクリンを含むものであると考えられる。実際、RBタンパクは、cdc2のリン酸化ターゲットとなる配列を持ち、in vitroではリン酸化を受け、in vivoでもそのことを示唆する実験事実が明らかになっている。また、RBはE2F以外のタンパク質にも結合することがわかってきている。

一方、p53は、転写因子であり、4量体で、直接DNAに結合して転写を促進する。DNAに傷がついたとき、p53が誘導され、細胞周期がG1期で停止する。おそらく、p53が、増殖を抑制する遺伝子の転写を促進することによって、G1-サイクリンの発現を止めていると考えられる。

#### まとめ

以上のように、G1サイクリンは活性化されると、cdc2/cdk2ファミリーと複合体を作って、

RBタンパクや、その他のタンパク質をリン酸化する。リン酸化されたRBタンパクはE2Fから離れることによって、E2Fが活性化されDNA複製に必要なタンパクが作られる。RB以外のリン酸化されるタンパク質にも、RBと同様に複製を調節する役割を担っているものがあるだろう。よって、G1サイクリンを必要以上に発現させるシグナルが来れば、細胞はDNA複製を繰り返し、異常に増殖し、がんを引き起こす。このように、がん化を引き起こすシグナルの最終ターゲットは、G1サイクリンであると考えられる。

#### 今後の課題

ここまでは、G1サイクリンが、がん化を引き起こすシグナルの最終ターゲットであると考えられる、状況証拠を述べてきた。今後このことを明らかにしていくためには、G1サイクリンの発現調節とがん遺伝子、がん抑制遺伝子のシグナルの伝達について、その機構を解析すればよいと考えられる。